

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



Sistemas de Libertação de Fármacos em Resinas Acrílicas
- Uma Revisão Sistemática -

Joana Filipa Matos Nogueira

Orientadoras:

Professora Doutora Maria Cristina Bettencourt Neves

Professora Doutora Ana Francisca de C. S. Bettencourt

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2020

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



Sistemas de Libertação de Fármacos em Resinas Acrílicas
- Uma Revisão Sistemática -

Joana Filipa Matos Nogueira

Orientadoras:

Professora Doutora Maria Cristina Bettencourt Neves

Professora Doutora Ana Francisca de C. S. Bettencourt

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2020

Agradecimentos

À minha Orientadora, Professora Doutora Cristina Neves, pela orientação e apoio irrepreensíveis. Pelo quadro de tão grande valor que representa na Faculdade de Medicina Dentária, um exemplo de rigor e pedagogia.

À minha Coorientadora, Professora Doutora Ana Bettencourt, por toda a disponibilidade e partilha de conhecimentos.

À Dr.^a Joana Costa, por todo o apoio, preocupação e incansável motivação. Pela sua lição de astúcia, determinação e humildade. A quem desejo o maior sucesso e um número infindável de conquistas.

Aos meus pais, por todo o incentivo, carinho e por me possibilitarem concretizar um sonho que é tanto meu quanto deles. E ao meu irmão, pelo exemplo que sempre será para mim.

Ao Fábio, por toda a atenção dedicada e motivação desmedida. Por ser o meu porto de abrigo, todos os dias.

À minha Bea, eterna dupla, pela partilha diária, amizade sem preço e carinho inigualável. Pela companhia em todos os passos destes 5 anos.

Às minhas amigas Catarina, Joaninha, Sara e Margarida, presentes em todos os momentos, que tornaram os últimos anos ainda mais incríveis.

A todos os colegas que se tornaram amigos, pela entreaajuda constante e memórias que durarão uma vida inteira.

Aos dirigentes associativos da AAMD e da ANEMD, com quem tive o prazer de partilhar projetos que me fizeram crescer e acreditar ainda mais na nossa geração.

Aos professores, funcionários e restantes colegas da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, que fizeram desta instituição a minha segunda casa.

Aos demais que sempre acreditaram a mim. Obrigada.

Resumo

Introdução: A estomatite protética é uma condição patológica presente em grande parte da população portadora de próteses removíveis. A terapia convencional com antifúngicos tem-se demonstrado insuficiente, pelo que se tem estudado o tratamento através de sistemas de liberação de fármacos. O objetivo desta revisão sistemática é responder à questão PICO “A introdução de um sistema de liberação de fármacos com um agente antimicrobiano em resinas acrílicas pode ser uma forma de tratamento da estomatite protética, sem provocar a alteração das suas propriedades?”.

Materiais e Métodos: Efetuou-se uma pesquisa no *Pubmed*, dos últimos 10 anos, com as palavras-chave “prosthodontics”, “acrylic resins”, “denture”, “antimicrobial”, “antibacterial” e “stomatitis”, registrando-se 195 artigos. Após eliminação de duplicados, aplicação de critérios de inclusão e exclusão obteve-se 50 artigos. Adicionaram-se 7 estudos referidos na bibliografia dos artigos selecionados, obtendo-se um total de 57 artigos para esta revisão.

Resultados: Dos artigos incluídos, 9 referem-se à adição de antimicrobianos através de *coating*, 11 de imersão e 37 de incorporação em resinas acrílicas. Os fármacos introduzidos foram miconazol, prata, óxido de zinco, dióxido de titânio, clorexidina, fluconazol, nistatina, *peptide mimetic compounds*, zircônio, etanol e fármacos de origem natural. Dez dos artigos selecionados referem a adição de outros compostos monómeros/co-polímeros como fluoreto de sódio, sílica mesoporosa, dióxido de zircônio, partículas de carga baseadas em ionómero de vidro, amônia quaternária, DABCO, MUBP, PTBAEMA e TBAEMA. A maioria dos agentes revelou atividade antimicrobiana, tendo sido maioritariamente estudada face a *Candida albicans*. Alguns fármacos comprovaram liberação prolongada, bem como ligeira citotoxicidade e alterações nas propriedades da resina acrílica.

Conclusões: A introdução de um sistema de liberação de fármacos com um agente antimicrobiano poderá ser eficiente no tratamento da estomatite protética, podendo, no entanto, provocar alterações das propriedades da resina acrílica. São necessários mais estudos, com metodologias comuns e validadas, para o estabelecimento de conclusões experimentais claras e de aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: Resinas acrílicas, estomatite protética, sistemas de liberação de fármacos, prostodontia.

Abstract

Introduction: Denture stomatitis is a common condition among people who wear removable dentures. Since conventional therapy with antifungal seems to be unsatisfying, research on drug delivery systems has been performed. The objective of this systematic review is to answer the PICO question “Can the introduction of a drug delivery system with an antimicrobial agent on acrylic resins be a treatment option to denture stomatitis, without changing their properties?”.

Materials and Methods: A research was made on the *PubMed* database of the last 10 years, with the keywords “prosthodontics”, “acrylic resins”, “denture”, “antimicrobial”, “antibacterial” and “stomatitis”, getting 195 articles. After the discharge of the duplicates and application of the inclusion and exclusion criteria, it was obtained 50 articles. We added 7 studies screened from the references of selected articles. A total of 57 articles were elected for this review.

Results: By analysing the included articles, we realized that 9 refer to the addition of antimicrobial drugs through coating, 11 through immersion and 37 through incorporation on acrylic resins. The drugs mentioned are miconazole, silver, zinc oxide, titanium dioxide, chlorhexidine, fluconazole, nystatin, peptide mimetic compounds, zirconia, ethanol and natural drugs. Ten articles also refer the introduction of monomers/copolymers like sodium fluoride, mesoporous silica, zirconia dioxide, prereacted glass ionomer fillers, quaternized ammonium, DABCO, MUBP, PTBAEMA and TBAEMA. Most of the agents showed antimicrobial activity against *Candida albicans*. Some of the drugs revealed sustained release, slight cytotoxicity and changed acrylic resin’s properties.

Conclusions: The introduction of a drug delivery system with an antimicrobial agent can be a treatment option to denture stomatitis, however it can promote changes in the acrylic resin’s properties. Further experimental studies must be conducted with similar and validated methodologies to establish conclusions and expand clinical studies.

Keywords: Acrylic resins, denture stomatitis, drug delivery systems, prosthodontics.

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo	v
Abstract.....	vii
Índice de figuras e tabelas.....	xi
Lista de abreviaturas.....	xii
1. Introdução.....	1
2. Objetivos	5
3. Materiais e Métodos.....	7
4. Resultados	9
4.1. Fármacos adicionados por <i>Coating</i>	11
4.2. Fármacos adicionados por Imersão	12
4.3. Fármacos adicionados por Incorporação	13
4.4. Análise Crítica.....	15
5. Conclusões	17
6. Referências Bibliográficas	19
7. Anexos	27
Anexo A	27
Anexo B.....	29

Índice de figuras e tabelas

	Página
Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos	8
Tabela 1. Artigos incluídos na revisão sistemática: adição de fármacos	10

Lista de abreviaturas

Compostos químicos:

PMMA – Polimetilmetacrilato

DABCO - 1,4- Diazabicyclo[2.2.2]octano

MUBP - brometo de metacriloiloxiundecilpiridínio

PTBAEMA - poli (2-tert-butilaminoetil) metacrilato

TBAEMA - 2-tert-butilaminoetilmetacrilato

Siglas:

PICO - *Problem, Intervention, Comparison, Outcome*

CFUC - Contagem de Unidades Formadoras de Colônias

CIM - Concentração Mínima Inibitória

1. Introdução

Em 2019, a Ordem dos Médicos Dentistas apurou que 70% da população portuguesa tem falta de dentes naturais, sendo que 10% dos portugueses são desdentados totais. ⁽¹⁾

O edentulismo implica a necessidade de intervenção protética para restabelecimento das funções mastigatória, estética e fonética. ⁽²⁾ Entre as opções de tratamento mais comuns, que devem visar tanto a situação clínica quanto as questões económicas do paciente, encontram-se as próteses removíveis parciais e totais. ^(2, 3)

As resinas acrílicas convencionais são constituídas por polimetilmetacrilato (PMMA) e este consiste no material mais utilizado na produção de próteses removíveis. ⁽⁴⁻⁷⁾ A literatura sugere que a vasta utilização do PMMA se deve às suas características ideais, como a fácil manipulação laboratorial, a biocompatibilidade, a estabilidade da cor, a estética e o custo reduzido. ^(6, 7) As suas propriedades mecânicas permitem ainda uma adequada resistência a forças mastigatórias. ⁽⁸⁾ Contudo, na cavidade oral este material é suscetível à colonização microbiana. Não existindo cargas iónicas no PMMA, a absorção de moléculas de saliva é impedida, permitindo a formação de biofilmes. ⁽⁶⁾ Fatores locais como a rugosidade da superfície, porosidade, métodos de higiene ineficazes e ausência de descanso noturno da prótese podem favorecer e aumentar essa colonização por microrganismos ^(6, 9, 10), bem como outros fatores sistémicos, como a xerostomia, imunodepressão, má nutrição e diabetes *mellitus* não controlado, tipicamente associados a pacientes de idade avançada. ^(6, 10-13)

A colonização microbiana associada a próteses removíveis engloba um vasto conjunto de espécies microbianas, incluindo bactérias, mas sobretudo fungos da espécie *Candida* como *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*. ^(6, 10-13)

A alteração da microflora oral e o biofilme podem conduzir à estomatite protética ^(6, 12), uma condição patológica caracterizada por inflamação e eritema da mucosa sob a prótese. ^(9-11, 14) Ocorre maioritariamente na mucosa de suporte da prótese no palato e consiste no tipo de candidíase oral mais frequente. ^(12, 13, 15) Entre as diferentes espécies microbianas isoladas, tem sido referido como predominante a *Candida albicans*, o principal patógeno desta infeção. ^(6, 10, 11) Este fungo age como um organismo oportunista e tem a capacidade de aderir tanto a superfícies moles como duras, gerando biofilmes heterogéneos e complexos que proliferam tanto nos tecidos moles como nas resinas acrílicas. ^(9, 11, 12, 16)

Diversos estudos sugerem que a estomatite protética afeta cerca de dois terços da população que usa prótese removível, sendo frequentemente uma patologia assintomática. ^(9, 11, 17) Apenas uma minoria dos afetados apresenta sintomas de ardor e prurido, sendo geralmente uma condição identificada pelo médico dentista durante o exame intra-oral. ⁽⁹⁾ Apesar de potenciada pela colonização microbiana, a estomatite protética pode estar associada ao trauma da mucosa por desadaptação da prótese. ^(9, 10)

A literatura reporta várias opções de tratamento em resposta aos fatores que contribuem para a origem desta condição, iniciando pela reinstrução para o descanso noturno da prótese e instruções de métodos de higiene oral e protética. ^(10, 12, 18) Para redução do biofilme e eliminação das bactérias e dos fungos potencialmente nocivos, os pacientes portadores de próteses removíveis são instruídos a incluir na sua rotina de higiene oral produtos desinfetantes para as próteses, como as soluções ou géis de clorexidina. ^(6, 10, 12, 14) No entanto, a evidência mais recente enuncia esta modalidade de tratamento como insuficiente, dada a probabilidade de desinfecção incompleta da prótese e a consequente recolonização recorrente. ^(6, 9)

A utilização de antifúngicos sistêmicos e/ou tópicos representa a terapia convencional da estomatite protética. A terapia sistêmica, de que é exemplo o fluconazol, deverá ser aconselhada especialmente a pacientes imunocomprometidos. ^(12, 14, 15, 18) No entanto, estes fármacos podem ter efeitos nefrotóxicos e hepatotóxicos, bem como provocar interações medicamentosas. ⁽¹⁵⁾ Entre os antifúngicos tópicos mais utilizados encontram-se a nistatina, o miconazol, a anfotericina B e o clotrimazol, tipicamente em forma de creme ou solução, demonstrando-se eficazes na diminuição dos sinais e sintomas provocados pela infecção por *Candida albicans*. ^(6, 10, 14, 15, 17, 19) Esta terapia demonstra, no entanto, a incapacidade de manter níveis terapêuticos de concentração de antifúngicos na superfície da base da prótese, levando a uma elevada taxa de recorrência da infecção, não sendo o método de tratamento ideal. ⁽¹⁵⁾ Para além disso, fatores adicionais podem conduzir ao insucesso do tratamento através desta modalidade, como a dependência da *compliance* do paciente, os custos adicionais da medicação, o sabor desagradável dos fármacos tópicos e o contínuo uso da prótese durante o tratamento, que promove a reinfeção e pode causar trauma adicional dos tecidos anteriormente lesados. ⁽¹⁵⁾

Os sistemas de libertação de fármacos surgiram com o intuito de promover modalidades de tratamento para diferentes patologias, permitindo a libertação localizada, constante e controlada de um determinado agente ativo durante um longo período. ^(20, 21) Estes sistemas demonstram-se vantajosos face às alternativas convencionais, uma vez que não dependem do tempo e permitem a difusão do agente através da matriz de materiais poliméricos. ^(20, 22) Esta

metodologia de tratamento promove alta eficiência terapêutica e menos efeitos secundários, sugerindo uma menor toxicidade ^(22, 23), tendo sido assim aplicada em várias especialidades da medicina. ⁽²⁴⁻²⁷⁾

O tratamento da estomatite protética deve contemplar a redução significativa de *Candida albicans*, alojada nos tecidos moles e na resina acrílica da prótese dentária. ^(15, 16) Esta redução depende da presença de substâncias antimicrobianas que atinjam concentrações terapêuticas adequadas não só nos tecidos moles mas também nas próteses dentárias. ⁽¹³⁾

Por essa razão, sugeriu-se a adição de agentes antimicrobianos nas resinas acrílicas da prótese removível que permitiriam a libertação constante para os tecidos moles, e simultaneamente atuassem nos microrganismos alojados na matriz polimérica das resinas acrílicas, tendo um papel fulcral no tratamento da patologia. ^(9, 15) Estes sistemas podem também ser importantes para prevenir a colonização microbiana, tendo também importância na prevenção da patologia. ^(13, 16, 18) A aplicação destes sistemas como terapia da estomatite protética requer apenas a utilização das próteses pelos pacientes, eliminando assim a necessidade de *compliance* a um regime medicamentoso. ^(15, 22)

A adição de fármacos às próteses dentárias pode ser realizada indiretamente através da aplicação de um revestimento impregnado por fármacos (*coating*) na base da prótese. ⁽²²⁾ Esta adição pode ainda efetuar-se diretamente no biomaterial constituinte da prótese, através de fenómenos de embebição durante a imersão da prótese em soluções de agentes antimicrobianos, ou através da incorporação dos fármacos na matriz polimérica dos biomateriais durante o seu fabrico. ^(28, 29)

A adição dos fármacos pode ser realizada em resinas da base da prótese ou em resinas de rebasamento, prevenindo infeções microbianas. O rebasamento tem como objetivo a substituição da base da prótese e pode ser executado com resinas moles ou duras. ^(10, 30-32)

A modalidade de rebasamento mole torna-se vantajosa não só pela capacidade de adição de agentes antimicrobianos ao material, mas também por impedir o contacto direto entre o biofilme da base da prótese e a mucosa infetada, evitando reinfeções recorrentes. ^(15, 18, 19) No entanto, estes materiais são rapidamente degradáveis, durando apenas até duas semanas, demonstrando-se também mais propensos a descoloração, maus odores, alterações das propriedades mecânicas e colonização microbiana. ⁽³³⁻³⁶⁾

Por sua vez, as resinas duras, para além de promoverem um rebasamento a longo prazo, permitem uma ação terapêutica substancial e libertação do fármaco mais duradoura. ^(30, 34, 37) Esta técnica promove a readaptação aos tecidos de suporte, surgindo como a opção mais

económica por eliminar a necessidade da execução de próteses novas, aproveitando as pré-existentes. ⁽³⁶⁾

As resinas acrílicas funcionam como veículo de libertação de fármacos, podendo também ser adicionados outros polímeros à sua composição, de modo a tornar esta libertação mais eficiente ^(22, 23), como a adição de macromoléculas ao PMMA da base da prótese. ^(6, 18, 38)

Embora a introdução de agentes antimicrobianos demonstre eliminar de forma eficaz a *Candida albicans*, as propriedades das resinas acrílicas podem ser afetadas ^(15, 23), tal como Nam *et al.* (2012) verificaram a instabilidade da cor das resinas quando adicionadas micropartículas de prata. ⁽³⁹⁾

Embora existam muitos artigos publicados na literatura sobre introdução de sistemas de libertação de fármacos em resinas acrílicas, existe pouca evidência científica com respeito a revisões sistemáticas sobre este assunto.

2. Objetivos

Foi realizada uma revisão sistemática que pretende responder à seguinte questão PICO (*Problem, Intervention, Comparison, Outcome*): A introdução de um sistema de liberação de fármacos com um agente antimicrobiano em resinas acrílicas pode ser uma forma de tratamento da estomatite protética, sem provocar a alteração das suas propriedades?

P: Em resinas acrílicas da base da prótese/rebasamento duro

I: Introdução de um sistema de liberação de fármacos com um agente antimicrobiano

C: Ausência de terapêutica/comparado com placebo

O: Eficácia do tratamento da estomatite protética sem efeitos nas propriedades da resina

3. Materiais e Métodos

Para responder aos objetivos propostos foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as diretrizes PRISMA.⁽⁴⁰⁾

No dia 29 de junho de 2020, foi efetuada uma pesquisa em base de dados primária como a *MEDLINE*, através do motor de busca *PubMed* com as seguintes palavras-chave: “prosthodontics”, “acrylic resins”, “denture”, “antimicrobial” e “antibacterial”, associadas com os conectores “AND” e “OR”. Realizou-se uma segunda pesquisa no mesmo motor de busca com as palavras-chave supracitadas e “stomatitis”.

A pesquisa bibliográfica foi realizada por dois revisores independentes e incluiu todos os artigos publicados desde 2010.

Um total de 195 artigos foram obtidos. Após exclusão dos duplicados, 155 artigos foram avaliados com base no seu título e resumo. De seguida, foram delineados critérios de inclusão que permitissem a seleção dos estudos de interesse: artigos escritos em inglês, português e espanhol, artigos em versão completa disponível (*full text*), e artigos experimentais (*in vitro*) ou estudos clínicos (*in vivo*).

Elaboraram-se ainda critérios de exclusão, tais como, outros tipos de estudos (como por exemplo, revisões sistemáticas e narrativas), artigos que incluíam resinas acrílicas de rebasamento moles (*soft*) e desinfetantes para próteses dentárias. Por estes critérios, 105 artigos foram excluídos (Anexo A).

Dos 155 artigos, pela aplicação dos critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente, obteve-se assim um total de 50 artigos (Figura 1).

Após seleção, consultaram-se artigos referidos na bibliografia dos estudos incluídos, adicionando-se 7 estudos de interesse que respeitavam os critérios de inclusão.

Assim, obteve-se um total de 57 artigos para esta revisão (Anexo B).

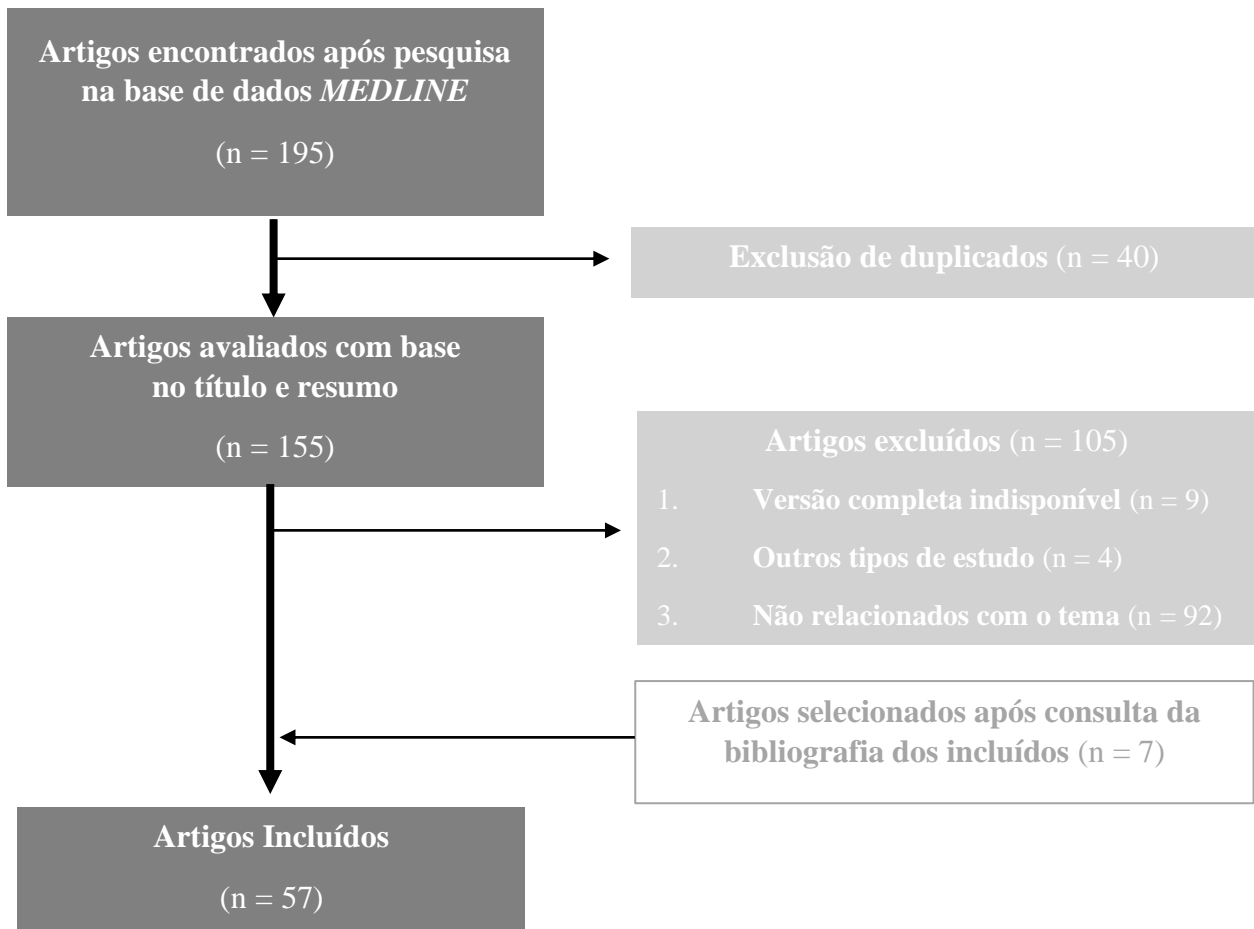


Figura 1: Fluxograma da seleção de estudos.

4. Resultados

A presente revisão incluiu 57 artigos que estudaram sistemas de libertação de fármacos com agentes antimicrobianos em resinas acrílicas. Entre os artigos incluídos, 9 referem-se a métodos de adição de fármacos por *coating*, 11 por imersão e 37 por incorporação na matriz polimérica das resinas acrílicas.

Não foram obtidos artigos relacionados com estudos clínicos, pelo que todos os estudos incluídos na revisão foram estudos *in vitro*.

Os dados extraídos dos artigos incluem estudos microbiológicos, avaliação das propriedades das resinas acrílicas, estudos de libertação do fármaco, bem como estudos de citotoxicidade (Tabela 1).

Os fármacos utilizados nos diferentes sistemas foram o miconazol, a prata, o óxido de zinco, o dióxido de titânio, a clorexidina, o fluconazol, a nistatina, *peptide mimetic compounds*, o zircónio, o etanol e os fármacos de origem natural (*equisetum giganteum*, *punica granatum*, celulose, timoquinona, henna e óleo de melaleuca).

Destes fármacos, 7 foram adicionados às resinas acrílicas por mais do que um método de adição (miconazol, prata, clorexidina, fluconazol, óxido de zinco, dióxido de titânio e fármacos de origem natural). De tal é exemplo a clorexidina, adicionada tanto por imersão como por incorporação.

Um total de 10 artigos selecionados, entre os 37 em que os agentes antimicrobianos foram adicionados por incorporação, referem-se à adição de monómeros ou co-polímeros como o fluoreto de sódio, a sílica mesoporosa, o dióxido de zircónio, as partículas de carga baseadas em ionómero de vidro, a amónia quaternária, DABCO, MUBP, PTBAEMA e TBAEMA. A atividade antimicrobiana, propriedades, libertação e citotoxicidade resultantes desta adição foram também estudadas (Tabela 1).

Foi testada a atividade antimicrobiana para todos os fármacos, à exceção de etanol, timoquinona e TBAEMA. ⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Destes, apenas 31 estudos realizaram os testes microbiológicos só com culturas de *Candida albicans*, não incluindo outras estirpes de *Candida*, bactérias ou culturas polimicrobianas.

Tabela 1 – Artigos incluídos na revisão sistemática: adição de fármacos.

SISTEMA	FÁRMACO	ATIVIDADE ANTIMICROBIANA			PROPRIEDADES	LIBERTAÇÃO	CITOTOXICIDADE
		<i>Candida albicans</i>	Outras espécies	Ambas			
Coating (9 artigos)	Miconazol ^(45, 46)	1			1		1
	Prata ^(47, 48)		1	1	2		
	Óxido de Zinco ⁽⁴⁹⁾	1					
	Dióxido de Titânio ⁽⁵⁰⁾		1				
	Fármacos de origem natural ^(51, 52)	1		1			
Imersão (11 artigos)	Miconazol ^(53, 55, 58, 59)	2		2		3	
	Clorexidina ^(28, 53, 55, 56)	3	1			2	
	Fluconazol ^(28, 54, 56)	2	1		1		
	Nistatina ^(54, 56, 57)	2	1		1		
	<i>Peptide mimetic compounds</i> ⁽⁶⁰⁾	1					
	Fármacos de origem natural ^(28, 56, 57, 61, 62)	3	1		1		1
Incorporação (37 artigos)	Prata ^(29, 39, 44, 63-71)	7	2	1	8	3	4
	Clorexidina ^(72, 74, 75)	2			1	1	
	Fluconazol ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾	2			1	1	
	Óxido de Zinco ^(76, 77)	1		1	2		1
	Dióxido de Titânio ⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾	1	1		1		
	Zircônio ⁽⁸¹⁾	1					
	Etanol ⁽⁴¹⁾				1		
	Fármacos de origem natural ^(42, 82-84)	1		1	2		
	Fluoreto de Sódio ⁽⁸⁵⁾			1		1	
	Sílica mesoporosa ⁽⁸⁶⁾			1	1		1
	Dióxido de Zircônio ⁽⁸⁷⁾			1	1		1
	Partículas de carga baseadas em ionómero de vidro ⁽⁸⁸⁾	1			1		
	Amônia Quaternária ⁽⁸⁹⁾			1	1	1	
	DABCO ⁽⁹⁰⁾			1			1
	MUBP ^(91, 92)			1	1		1
	PTBAEMA ⁽⁹³⁾			1			
	TBAEMA ⁽⁴³⁾				1		

As propriedades destas resinas acrílicas modificadas foram avaliadas apenas em 28 estudos, concomitantemente, na sua maioria, em artigos que referem testes microbiológicos. Os estudos de liberação realizaram-se em 9 dos artigos incluídos. E, por último, a citotoxicidade foi determinada em 11 artigos através de estudos celulares.

Apenas um, do total dos artigos selecionados, apresenta dados de todas as propriedades de interesse para esta revisão, tratando-se de um estudo de incorporação de prata. ⁽⁴⁴⁾

As propriedades dos materiais estudadas são variadas, enumerando-se propriedades da matriz como a resistência à flexão, resistência à tração, resistência à fratura, módulo de elasticidade, bem como as propriedades de superfície como a rugosidade, o ângulo de contacto e a cor.

Os resultados foram discutidos tendo em conta o método de adição.

4.1. Fármacos adicionados por *Coating*

A adição de fármacos através de *coating* foi realizada através da aplicação de adesivos na base das próteses dentárias. Os estudos de introdução de miconazol em adesivos demonstram atividade antifúngica ^(45, 46) associada a uma ligeira citotoxicidade, com concentrações mais elevadas do fármaco (20%). ⁽⁴⁵⁾ Este método permitiu também tirar conclusões acerca da adesividade à resina acrílica, sendo que os adesivos alterados registaram resultados distintos: quando adicionado por micropartículas, o fármaco não demonstrou influenciar a adesividade ⁽⁴⁵⁾; no entanto, através de outros métodos demonstraram alteração da adesividade. ⁽⁴⁶⁾

A adição de nanopartículas de prata a um adesivo influenciou as propriedades de superfície da resina, diminuindo a rugosidade, e resultando também na diminuição de liberação de monómero, com aumento de resistência ao fenómeno de hidrólise, menor concentração de stress e risco de fratura. ⁽⁴⁷⁾ A atividade antimicrobiana foi comprovada pela reduzida aderência de espécies patogénicas, bem como pelas alterações na morfologia da superfície da resina. ⁽⁴⁸⁾ Tanto a introdução de óxido de zinco quanto de dióxido de titânio conferiram propriedades antimicrobianas aos adesivos testados, prevenindo a colonização das resinas acrílicas. ^(49, 50)

Os fármacos de origem natural adicionados por sistemas de *coating* foram extratos naturais de plantas (*equisetum giganteum* e *punica granatum*) e quitosano, um biopolímero abundante em crustáceos. ^(51, 52) Todos comprovaram atividade antifúngica, tendo o quitosano demonstrado maior eficácia com a maior concentração testada (40 mg/mL). ^(51, 52)

4.2. Fármacos adicionados por Imersão

Os estudos de adição de fármacos por imersão são maioritariamente baseados na comparação do efeito de várias soluções antimicrobianas. ^(28, 53-57) Estudos que comparam a ação antimicrobiana de gluconato de clorexidina, miconazol, óleo de melaleuca e fluconazol concluíram que os três primeiros promoveram uma ação mais eficaz e libertação prolongada, inibindo a colonização de *Candida albicans* até 14 dias; a ação do fluconazol demonstrou ser comparativamente reduzida, eficaz apenas nos primeiros 7 dias. ^(28, 56) Verificaram-se também alterações nas propriedades de superfície, nomeadamente no ângulo de contacto e rugosidade das resinas, quando imersas em soluções de nistatina e fluconazol. ⁽⁵⁴⁾ Quando adicionados pelo mesmo sistema, o gluconato de clorexidina e o miconazol tiveram resultados semelhantes no que respeita à prevenção da colonização microbiana e libertação, sendo a ação da clorexidina mais duradoura, atribuído à superior solubilidade deste agente. ^(53, 55, 58, 59)

Outro estudo sugere também a imersão numa solução composta por *Peptide Mimetics Compounds*, um material sintético que pretende mimetizar as características de fármacos de origem natural, tornando a sua ação antimicrobiana mais seletiva e eficaz. ⁽⁶⁰⁾ A sua introdução em resina acrílica demonstrou um considerável efeito antifúngico ativo na presença de saliva. ⁽⁶⁰⁾

Os fármacos de origem natural introduzidos por imersão foram *Equisetum giganteum* ^(28, 61), óleo de melaleuca ⁽⁵⁷⁾ e celulose ⁽⁶²⁾, provenientes de extratos vegetais. Todos demonstraram atividade antimicrobiana ^(28, 57, 61), embora pouco considerável com celulose, sugerindo-se a introdução deste fármaco não citotóxico apenas para melhoria de propriedades de superfície, nomeadamente a diminuição do ângulo de contacto da resina. ⁽⁶²⁾

4.3. Fármacos adicionados por Incorporação

O método de adição de fármaco mais prevalente foi o da incorporação, através da mistura de cada fármaco ao pó, ao líquido ou à solução resultante dos dois últimos, aquando da preparação da resina acrílica.

O fármaco mais estudado no sistema de incorporação foi a prata, tendo sido introduzido tanto em micro quanto em nanopartículas. Não se verificaram efeitos significativos nas propriedades mecânicas das resinas acrílicas modificadas com prata, nomeadamente na resistência à flexão e módulo de elasticidade.^(44, 63-66) O efeito antimicrobiano foi comprovado, e na maioria dos estudos, nas diferentes espécies estudadas, favorecido por maiores concentrações e associado a uma reduzida citotoxicidade.^(29, 39, 44, 65, 67-71)

Tanto estudos de incorporação de clorexidina como de fluconazol revelaram efeitos antifúngicos e ainda libertação sustentada dos fármacos até 28 dias de teste.^(72, 73) Em estudos com grupos experimentais integrados por estes dois fármacos verificou-se uma inibição superior da colonização microbiana pela clorexidina⁽⁷⁴⁾, mas também uma diminuição da resistência à fratura da resina.⁽⁷⁵⁾

A incorporação de óxido de zinco permitiu inibir a colonização microbiana da resina, porém gerou modificações nas propriedades de superfície, apenas consideráveis nas concentrações testadas mais elevadas (2,5% de nanopartículas de óxido de zinco).^(76, 77) A adição de dióxido de titânio revelou atividade antifúngica^(78, 79), no entanto provocou alterações relativamente à resistência à flexão da resina, sendo a diminuição desta propriedade diretamente proporcional à concentração do agente.⁽⁸⁰⁾

A adição de nanopartículas de zircónio gerou inibição da colonização por *Candida albicans*.⁽⁸¹⁾ Já o estudo de incorporação de etanol não avaliou as suas capacidades antimicrobianas, permitindo apenas concluir que provoca alterações nas propriedades da resina, nomeadamente na cor e no módulo de elasticidade.⁽⁴¹⁾

Os fármacos de origem natural introduzidos por incorporação foram extratos vegetais (timoquinona e henna) e quitosano, um biopolímero abundante em crustáceos.^(42, 82-84) Demonstrou-se que a adição de nanopartículas de quitosano promove atividade antimicrobiana⁽⁸²⁾ e que concentrações de timoquinona superiores a 1,5% provocam diminuição da dureza, resistência à flexão e módulo de elasticidade, bem como o aumento da rugosidade de superfície da resina.⁽⁴²⁾ A incorporação de henna foi estudada apenas por um autor, tendo concluído primeiramente a sua eficácia como agente antifúngico⁽⁸³⁾ e, mais tarde, demonstrado que promove alterações tanto na rugosidade de superfície da resina como na sua dureza.⁽⁸⁴⁾

A incorporação do fluoreto de sódio como co-polímero permitiu verificar inibição da colonização microbiana e liberação controlada do agente durante 6 dias, sendo este detectável até 6 meses de teste, embora com uma concentração muito inferior. ⁽⁸⁵⁾

O estudo de incorporação de sílica mesoporosa comprovou o seu potencial como agente antimicrobiano, mas também como possível veículo para liberação de outros fármacos. Demonstrou-se ainda a ausência de citotoxicidade, bem como o aumento da dureza, em todas as concentrações testadas (0,5; 1; 2,5 e 5%), e a diminuição da resistência à flexão e aumento da rugosidade de superfície nas duas maiores concentrações. ⁽⁸⁶⁾

A adição de dióxido de zircônio demonstrou atividade antimicrobiana, bem como aumento da resistência à flexão, dureza e ausência de citotoxicidade. ⁽⁸⁷⁾ A incorporação de partículas de carga baseadas em ionómero de vidro promoveu a redução da colonização da *Candida albicans*, no entanto registou-se o aumento da rugosidade de superfície da resina. ⁽⁸⁸⁾

A incorporação de amónia quaternária promoveu um potente efeito antimicrobiano, de liberação prolongada, porém conduziu à diminuição da resistência à flexão da resina. ⁽⁸⁹⁾

Tanto a introdução do composto DABCO (1,4- Diazabicyclo[2.2.2]octano) como a do monómero MUPB (brometo de metacriloiloxiundecilpiridínio) promoveram significativa inibição da colonização microbiana e diminuta citotoxicidade. ^(90,91) Verificou-se ainda que em concentrações baixas (0,6%) o MUPB promove redução da resistência à flexão da resina. ⁽⁹²⁾

A incorporação de PTBAEMA (poli (2-tert-butilaminoetil) metacrilato) permitiu comprovar a sua atividade antimicrobiana. ⁽⁹³⁾ Já a adição do TBAEMA (2-tert-butilaminoetilmetacrilato) permitiu concluir a sua influência na resistência à flexão da resina, demonstrando diminuí-la. ⁽⁴³⁾

4.4. Análise Crítica

Nesta revisão sistemática é possível observar a heterogeneidade dos dados obtidos nos artigos incluídos.

A maioria dos dados obtidos referem-se à atividade antimicrobiana dos agentes, estudada em 46 dos artigos selecionados, porém os resultados não são consideravelmente claros.

Uma publicação de Camilleri *et al.* (2020), pretendeu estabelecer princípios *standard* pelos quais estudos que envolvem testes microbiológicos se devem reger. De acordo com as conclusões do artigo, foi possível verificar que a maioria dos estudos selecionados para esta revisão não seguiam metodologias adequadas. ⁽⁹⁴⁾

No que respeita ao tratamento das amostras para os testes microbiológicos, a maioria dos estudos selecionados menciona a esterilização das mesmas, porém o envelhecimento dos materiais não é usualmente referido.

Relativamente aos testes microbiológicos, a espécie em causa é sempre referida, sendo esta maioritariamente *Candida albicans*, o patógeno de maior interesse no que concerne à estomatite protética e referido pelo artigo de Camilleri *et al.* (2020) como o mais indicado. ⁽⁹⁴⁾ Contudo, poderá ser redutor testar apenas com esta espécie, uma vez que já foram identificadas as culturas de interesse como compostas por multiespécies, gerando um biofilme complexo.

As metodologias utilizadas para obter os dados acerca do efeito antimicrobiano foram diversas, sendo as mais comuns a contagem de unidades formadoras de colónias (CFUC), concentração mínima inibitória (CIM) e o teste de exposição direta. Segundo as recomendações descritas por Camilleri *et al.* (2020), os artigos que referem apenas testes microbiológicos deverão ter, pelo menos, dois métodos de avaliação, enquanto que aqueles que testam outras propriedades poderão ter somente um método. ⁽⁹⁴⁾ Dos 18 artigos incluídos que referem apenas dados microbiológicos, 9 só realizaram a avaliação antimicrobiana por um método. Dos que envolvem mais resultados, a maioria refere também apenas um método de avaliação da atividade antimicrobiana.

Todos os outros dados de interesse (propriedades, estudos de libertação e citotoxicidade) foram obtidos em menor quantidade, demonstrando a grande necessidade de desenvolvimento de estudos que abordem todos estes temas.

As propriedades testadas foram diversas, embora muitos dos estudos não as tenham abordado. Verificaram-se alterações, embora maioritariamente significativas com o aumento

das concentrações dos fármacos introduzidos. Tal reforça a necessidade de estabelecimento de protocolos com concentrações apropriadas para os diferentes fármacos de interesse.

Evidencia-se a escassez de dados acerca de estudos de liberação, bem como da citotoxicidade dos fármacos, de grande interesse para a validação desta modalidade terapêutica.

Todos os estudos selecionados para esta revisão são experimentais (*in vitro*). No entanto, verifica-se mesmo assim a existência de metodologias e protocolos distintos, não possibilitando uma comparação direta ou extrapolação de conclusões de diversos estudos com o mesmo fármaco.

Para além da insuficiente evidência experimental é de referir que a necessidade de estudos clínicos de sistemas de liberação de fármacos presentes em resinas acrílicas é evidente. Desta forma, as conclusões teriam prontamente aplicabilidade clínica para a prevenção e tratamento da estomatite protética.

Por outro lado, é positiva a variedade de autores que descrevem a adição de fármacos por estes sistemas, evidenciando esta temática como de interesse global.

5. Conclusões

Esta revisão sistemática permitiu responder à questão PICO, concluindo que a introdução de um sistema de libertação de fármacos com um agente antimicrobiano poderá ser eficaz no tratamento da estomatite protética, demonstrada pela eficácia da ação antimicrobiana contra *Candida albicans*. Também ficou demonstrado que a adição de fármacos pode provocar alterações das propriedades das resinas acrílicas.

Porém, para encontrar uma conclusão clara são necessários mais estudos, experimentais com metodologias definidas e principalmente clínicos, com a aplicação das ilações dos anteriores e abordando os outros fatores potenciadores da estomatite protética.

6. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Médicos Dentistas. Barómetro da Saúde Oral. 2019.
2. Alves AC, R.; Calderon, P.; Pernambuco, L; Alchieri, J. Quality of life related to complete denture. *Acta Odontol Latinoam*. 2018;31(2):91-6.
3. Regis RR, Cunha TR, Della Vecchia MP, Ribeiro AB, Silva-Lovato CH, de Souza RF. A randomised trial of a simplified method for complete denture fabrication: patient perception and quality. *J Oral Rehabil*. 2013;40(7):535-45.
4. Carlsson GE, Omar R. The future of complete dentures in oral rehabilitation. A critical review. *J Oral Rehabil*. 2010;37(2):143-56.
5. Ucar Y, Akova T, Aysan I. Mechanical properties of polyamide versus different PMMA denture base materials. *J Prosthodont*. 2012;21(3):173-6.
6. Sivakumar I, Arunachalam KS, Sajjan S, Ramaraju AV, Rao B, Kamaraj B. Incorporation of antimicrobial macromolecules in acrylic denture base resins: a research composition and update. *J Prosthodont*. 2014;23(4):284-90.
7. Alla RK, RS.; Vyas, R.; Konakanchi, A. Conventional and Contemporary polymers for the fabrication of denture prosthesis: part I – Overview, composition and properties. *International Journal of Applied Dental Sciences*. 2015;1(4):82-9.
8. Meng TL, MA. Physical Properties of Four Acrylic Denture Base Resins. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2005;6(4):93-100.
9. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011;20(4):251-60.
10. Felton D, Cooper L, Duqum I, Minsley G, Guckes A, Haug S, et al. Evidence-based guidelines for the care and maintenance of complete dentures: a publication of the American College of Prosthodontists. *J Prosthodont*. 2011;20 Suppl 1:S1-S12.
11. Coco BB, J.; Cross, LJ.; Jose, A.; Cross, J.; Ramage, G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiology Immunology*. 2008;23:377–83.
12. Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, et al. *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(2):e139-43.
13. Garaicoa JL, Fischer CL, Bates AM, Holloway J, Avila-Ortiz G, Guthmiller JM, et al. Promise of Combining Antifungal Agents in Denture Adhesives to Fight *Candida* Species Infections. *J Prosthodont*. 2018;27(8):755-62.

14. Dar-Odeh NA-B, M.; Abu-Hammad. OA. The role of antifungal drugs in the management of denture-associated stomatitis. *iMedPub Journals*. 2012;2(1).
15. Neppelenbroek KH. Sustained drug-delivery system: a promising therapy for denture stomatitis? *J Appl Oral Sci*. 2016;24(5):420-2.
16. Ohshima T, Ikawa S, Kitano K, Maeda N. A Proposal of Remedies for Oral Diseases Caused by Candida: A Mini Review. *Front Microbiol*. 2018;9:1522.
17. Ellepola ANBS, L.P. Adhesion of oral Candida albicans isolates to denture acrylic following limited exposure to antifungal agents. *Archives of Oral Biology*. 1998;43:999-1007.
18. Wen J, Jiang F, Yeh CK, Sun Y. Controlling fungal biofilms with functional drug delivery denture biomaterials. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2016;140:19-27.
19. Webb BT, CJ.; Willcox, MDP.; Harty, DWS.; Knox, KW. Candida associated denture stomatitis. Aetiology and management: A review. Part 3. Treatment of oral candidosis. *Australian Dental Journal*. 1998;43(4).
20. Zaffaroni A, inventor; Alza Corporation, assignee. Drug Delivery System. United States 1974.
21. Lamb DD, CWI. . Treatment of denture stomatitis by a sustained drug-delivery device: a preliminary study. *J Dent*. 1988;16(5):219-21.
22. Liang J, Peng X, Zhou X, Zou J, Cheng L. Emerging Applications of Drug Delivery Systems in Oral Infectious Diseases Prevention and Treatment. *Molecules*. 2020;25(3).
23. Amina WA-A, MH.; Salimb, NA.; Al-Tarawnehb, SK. A New Form of Intraoral Delivery of Antifungal Drugs for the Treatment of Denture-Induced Oral Candidosis. *European Journal of Dentistry*. 2009;3.
24. Mehta T. Need of Colon Specific Drug Delivery System: Review on Primary and Novel Approaches. *International Journal of Pharma Research and Development*. 2011;3(1).
25. Patel HP, DR.; Patel, U.; Brahmhatt, T.; Suthar, M. Matrix Type Drug Delivery System: A Review. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*. 2011;1(3):143-51.
26. Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, Bhati L, Pandey S, Pandey P, et al. Drug delivery systems: An updated review. *Int J Pharm Investig*. 2012;2(1):2-11.
27. Hossen S, Hossain MK, Basher MK, Mia MNH, Rahman MT, Uddin MJ. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. *J Adv Res*. 2019;15:1-18.

28. Dalwai S, Rodrigues SJ, Baliga S, Shenoy VK, Shetty TB, Pai UY, et al. Comparative evaluation of antifungal action of tea tree oil, chlorhexidine gluconate and fluconazole on heat polymerized acrylic denture base resin - an in vitro study. *Gerodontology*. 2016;33(3):402-9.
29. Li Z, Sun J, Lan J, Qi Q. Effect of a denture base acrylic resin containing silver nanoparticles on *Candida albicans* adhesion and biofilm formation. *Gerodontology*. 2016;33(2):209-16.
30. Anusavice KS, C.; Rawls, HR. *Phillips' Science of Dental Materials*. 12 ed: Elsevier; 2013.
31. Goiato MdS, DM.; de Medeiros, RA.; Paulini, MB; Matheus, HR. Técnicas de Rebasamento para Prótese Total. *Revista Odontológica de Araçatuba*. 2013;34(2):61-6.
32. Kreve S, Dos Reis AC. Denture Liners: A Systematic Review Relative to Adhesion and Mechanical Properties. *ScientificWorldJournal*. 2019;2019:6913080.
33. Hatanaka K, inventor; Kuraray Co., Ltd., Kurashiki (JP), assignee. Denture Rebases. United States2002.
34. Leles CM, AL.; Vergani, CE.; Giampaolo, ET.; Pavarina, AC. Bonding strength between a hard chairside reline resin and a denture base material as influenced by surface treatment. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2001;28:1153-7.
35. Mese A, Guzel KG. Effect of storage duration on the hardness and tensile bond strength of silicone- and acrylic resin-based resilient denture liners to a processed denture base acrylic resin. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2008;99(2):153-9.
36. Atay A, Bozok Cetintas V, Cal E, Kosova B, Kesercioglu A, Guneri P. Cytotoxicity of hard and soft denture lining materials. *Dent Mater J*. 2012;31(6):1082-6.
37. Cakan U, Kara O, Kara HB. Effects of various denture cleansers on surface roughness of hard permanent reline resins. *Dent Mater J*. 2015;34(2):246-51.
38. Imazato S, Kitagawa H, Tsuboi R, Kitagawa R, Thongthai P, Sasaki JI. Non-biodegradable polymer particles for drug delivery: A new technology for "bio-active" restorative materials. *Dent Mater J*. 2017;36(5):524-32.
39. Nam KY, Lee CH, Lee CJ. Antifungal and physical characteristics of modified denture base acrylic incorporated with silver nanoparticles. *Gerodontology*. 2012;29(2):e413-9.
40. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.

41. Nezu T, Nagano-Takebe F, Endo K. Designing an antibacterial acrylic resin using the cosolvent method -Effect of ethanol on the optical and mechanical properties of a cold-cure acrylic resin. *Dent Mater J*. 2017;36(5):662-8.
42. Gad MM, Al-Thobity AM, Fouda SM, Napankangas R, Raustia A. Flexural and Surface Properties of PMMA Denture Base Material Modified with Thymoquinone as an Antifungal Agent. *J Prosthodont*. 2020;29(3):243-50.
43. Paleari AM, J.; Pero, AC.; Rodriguez, LS.; Ruvolo-Filho, A.; Compagnoni, MA. Effect of incorporation of 2-tert-butylaminoethyl methacrylate on flexural strength of a denture base acrylic resin. *J Appl Oral Sci*. 2011;19(3):195-9.
44. Bacali C, Baldea I, Moldovan M, Carpa R, Olteanu DE, Filip GA, et al. Flexural strength, biocompatibility, and antimicrobial activity of a polymethyl methacrylate denture resin enhanced with graphene and silver nanoparticles. *Clin Oral Investig*. 2020;24(8):2713-25.
45. Cartagena AF, Esmerino LA, Polak-Junior R, Olivieri Parreiras S, Domingos Michel M, Farago PV, et al. New denture adhesive containing miconazole nitrate polymeric microparticles: Antifungal, adhesive force and toxicity properties. *Dent Mater*. 2017;33(2):e53-e61.
46. Basunbul GB, AM.; El-Din Amin, KK.; Altassan, MM.; Qutub, OA.; Bukhary, SMN. Effects of using Antifungal Gel on Retentive Bond Strength of Two Forms of Denture Adhesives: An in vitro Study. *J Contemp Dent Pract*. 2018;19(8):943-8.
47. Feng D, Gong H, Zhang J, Guo X, Yan M, Zhu S. Effects of antibacterial coating on monomer exudation and the mechanical properties of denture base resins. *J Prosthet Dent*. 2017;117(1):171-7.
48. Kamikawa Y, Hirabayashi D, Nagayama T, Fujisaki J, Hamada T, Sakamoto R, et al. In Vitro Antifungal Activity against OralCandidaSpecies Using a Denture Base Coated with Silver Nanoparticles. *Journal of Nanomaterials*. 2014;2014:1-6.
49. Cierech M, Kolenda A, Grudniak AM, Wojnarowicz J, Wozniak B, Golas M, et al. Significance of polymethylmethacrylate (PMMA) modification by zinc oxide nanoparticles for fungal biofilm formation. *Int J Pharm*. 2016;510(1):323-35.
50. Su W, Wang S, Wang X, Fu X, Weng J. Plasma pre-treatment and TiO₂ coating of PMMA for the improvement of antibacterial properties. *Surface and Coatings Technology*. 2010;205(2):465-9.
51. Almeida NLM, Saldanha LL, da Silva RA, Pinke KH, da Costa EF, Porto VC, et al. Antimicrobial activity of denture adhesive associated with Equisetum giganteum- and Punica

granatum-enriched fractions against *Candida albicans* biofilms on acrylic resin surfaces. *Biofouling*. 2018;34(1):62-73.

52. Namangkalakul W, Benjavongkulchai S, Pochana T, Promchai A, Satitviboon W, Howattanapanich S, et al. Activity of chitosan antifungal denture adhesive against common *Candida* species and *Candida albicans* adherence on denture base acrylic resin. *J Prosthet Dent*. 2020;123(1):181 e1- e7.

53. Cao Z, Sun X, Yeh CK, Sun Y. Rechargeable infection-responsive antifungal denture materials. *J Dent Res*. 2010;89(12):1517-21.

54. Al-Dwairi ZN, Al-Quran FA, Al-Omari OY. The effect of antifungal agents on surface properties of poly(methyl methacrylate) and its relation to adherence of *Candida albicans*. *J Prosthodont Res*. 2012;56(4):272-80.

55. Sun X, Cao Z, Yeh CK, Sun Y. Antifungal activity, biofilm-controlling effect, and biocompatibility of poly(N-vinyl-2-pyrrolidinone)-grafted denture materials. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013;110:96-104.

56. Ellepola AN, Joseph BK, Altarakemah Y, Samaranayake LP, Anil S, Hashem M, et al. In vitro adhesion of oral *Candida dubliniensis* isolates to acrylic denture surfaces following brief exposure to sub-cidal concentrations of polyenes, azoles and chlorhexidine. *Med Princ Pract*. 2015;24(1):58-64.

57. Francisconi RS, Huacho PMM, Tonon CC, Bordini EAF, Correia MF, Sardi JCO, et al. Antibiofilm efficacy of tea tree oil and of its main component terpinen-4-ol against *Candida albicans*. *Braz Oral Res*. 2020;34:e050.

58. Gebremedhin SD-B, B.; Prylinski, M.; Konopka, K.; Duzgunes, N. Miconazole activity against *Candida* biofilms developed on acrylic discs. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014;65(4):593-600.

59. Malakhov A, Wen J, Zhang BX, Wang H, Geng H, Chen XD, et al. Rechargeable anticandidal denture material with sustained release in saliva. *Oral Dis*. 2016;22(5):391-8.

60. Hua JY, R.; Felsenstein, S.; Scott, RW.; Markowitz, K.; Diamond, G. Activity of antimicrobial peptide mimetics in the oral cavity: I. Activity against biofilms of *Candida albicans*. *Molecular Oral Microbiology*. 2010;25:418–25.

61. da Silva RA, Bernardo LP, Moreno JML, Lara VS, Porto VC. *Equisetum giganteum* influences the ability of *Candida albicans* in forming biofilms over the denture acrylic resin surface. *Pharm Biol*. 2017;55(1):1698-702.

62. Zou W, Hong G, Yamazaki Y, Takase K, Ogawa T, Washio J, et al. Use of cellulose nanofibers as a denture immersing solution. *Dent Mater J*. 2020;39(1):80-8.

63. Monteiro DR, Gorup LF, Takamiya AS, de Camargo ER, Filho AC, Barbosa DB. Silver distribution and release from an antimicrobial denture base resin containing silver colloidal nanoparticles. *J Prosthodont*. 2012;21(1):7-15.
64. Koroglu A, Sahin O, Kurkcuoglu I, Dede DO, Ozdemir T, Hazer B. Silver nanoparticle incorporation effect on mechanical and thermal properties of denture base acrylic resins. *J Appl Oral Sci*. 2016;24(6):590-6.
65. Zhang Y, Chen YY, Huang L, Chai ZG, Shen LJ, Xiao YH. The antifungal effects and mechanical properties of silver bromide/cationic polymer nano-composite-modified Polymethyl methacrylate-based dental resin. *Sci Rep*. 2017;7(1):1547.
66. Munikamaiah RJ, SK.; Pal, KS.; Gaikwad, A. Evaluation of Flexural Strength of Polymethyl Methacrylate modified with Silver Colloidal Nanoparticles subjected to Two Different Curing Cycles: An in vitro Study. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2018;19(3):262-8.
67. Acosta-Torres LS, Mendieta I, Nunez-Anita RE, Cajero-Juarez M, Castano VM. Cytocompatible antifungal acrylic resin containing silver nanoparticles for dentures. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:4777-86.
68. de Castro DT, Valente ML, Agnelli JA, Lovato da Silva CH, Watanabe E, Siqueira RL, et al. In vitro study of the antibacterial properties and impact strength of dental acrylic resins modified with a nanomaterial. *J Prosthet Dent*. 2016;115(2):238-46.
69. Kurt A, Erkose-Genc G, Uzun M, Emrence Z, Ustek D, Isik-Ozkol G. The antifungal activity and cytotoxicity of silver containing denture base material. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(3):290-5.
70. Malic S, Rai S, Redfern J, Pritchett J, Liauw CM, Verran J, et al. Zeolite-embedded silver extends antimicrobial activity of dental acrylics. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;173:52-7.
71. Wady AF, Machado AL, Zucolotto V, Zamperini CA, Berni E, Vergani CE. Evaluation of *Candida albicans* adhesion and biofilm formation on a denture base acrylic resin containing silver nanoparticles. *J Appl Microbiol*. 2012;112(6):1163-72.
72. Ryalat S, Darwish R, Amin W. New form of administering chlorhexidine for treatment of denture-induced stomatitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:219-25.
73. Darwish RM, Amin WM, Al-Ali MH, Salem NA. Study of the elution of fluconazole from a self-polymerizing acrylic resin and its activity against resistant *Candida albicans*. *J Mater Sci Mater Med*. 2011;22(8):1885-90.

74. Salim N, Silikas N, Satterthwaite JD, Moore C, Ramage G, Rautemaa R. Chlorhexidine-impregnated PEM/THFM polymer exhibits superior activity to fluconazole-impregnated polymer against *Candida albicans* biofilm formation. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(2):193-6.
75. Al-Haddad A, Vahid Roudsari R, Satterthwaite JD. Fracture toughness of heat cured denture base acrylic resin modified with Chlorhexidine and Fluconazole as bioactive compounds. *J Dent*. 2014;42(2):180-4.
76. Kamonkhantikul K, Arksornnukit M, Takahashi H. Antifungal, optical, and mechanical properties of polymethylmethacrylate material incorporated with silanized zinc oxide nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:2353-60.
77. Raj I, Mozetic M, Jayachandran VP, Jose J, Thomas S, Kalarikkal N. Fracture resistant, antibiofilm adherent, self-assembled PMMA/ZnO nanoformulations for biomedical applications: physico-chemical and biological perspectives of nano reinforcement. *Nanotechnology*. 2018;29(30):305704.
78. Sawada T, Yoshino F, Kimoto K, Takahashi Y, Shibata T, Hamada N, et al. ESR detection of ROS generated by TiO₂ coated with fluoridated apatite. *J Dent Res*. 2010;89(8):848-53.
79. Totu EE, Nechifor AC, Nechifor G, Aboul-Enein HY, Cristache CM. Poly(methyl methacrylate) with TiO₂ nanoparticles inclusion for stereolithographic complete denture manufacturing - the future in dental care for elderly edentulous patients? *J Dent*. 2017;59:68-77.
80. Nazirkar G, Bhanushali S, Singh S, Pattanaik B, Raj N. Effect of Anatase Titanium Dioxide Nanoparticles on the Flexural Strength of Heat Cured Poly Methyl Methacrylate Resins: An In-Vitro Study. *J Indian Prosthodont Soc*. 2014;14(Suppl 1):144-9.
81. Gad MM, Al-Thobity AM, Shahin SY, Alsaqer BT, Ali AA. Inhibitory effect of zirconium oxide nanoparticles on *Candida albicans* adhesion to repaired polymethyl methacrylate denture bases and interim removable prostheses: a new approach for denture stomatitis prevention. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:5409-19.
82. Sadeghi Ardestani Z, Falahati M, Sayah Alborzi S, Ashrafi Khozani M, Rostam Khani F, Bahador A. The effect of nanochitosan particles on *Candida* biofilm formation. *Curr Med Mycol*. 2016;2(2):28-33.
83. Nawasrah A, AlNimr A, Ali AA. Antifungal Effect of Henna against *Candida albicans* Adhered to Acrylic Resin as a Possible Method for Prevention of Denture Stomatitis. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(5).

84. Nawasrah AG, MM.; Zayat, ME. Effect of Henna Addition on the Surface Roughness and Hardness of Polymethylmethacrylate Denture Base Material: An in vitro Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2018;19(6):732-8.
85. Yassin SA, German MJ, Rolland SL, Rickard AH, Jakubovics NS. Inhibition of multispecies biofilms by a fluoride-releasing dental prosthesis copolymer. *J Dent*. 2016;48:62-70.
86. Lee JH, El-Fiqi A, Jo JK, Kim DA, Kim SC, Jun SK, et al. Development of long-term antimicrobial poly(methyl methacrylate) by incorporating mesoporous silica nanocarriers. *Dent Mater*. 2016;32(12):1564-74.
87. Chen R, Han Z, Huang Z, Karki J, Wang C, Zhu B, et al. Antibacterial activity, cytotoxicity and mechanical behavior of nano-enhanced denture base resin with different kinds of inorganic antibacterial agents. *Dent Mater J*. 2017;36(6):693-9.
88. Tsutsumi C, Takakuda K, Wakabayashi N. Reduction of *Candida* biofilm adhesion by incorporation of prereacted glass ionomer filler in denture base resin. *J Dent*. 2016;44:37-43.
89. Mirizadeh A, Atai M, Ebrahimi S. Fabrication of denture base materials with antimicrobial properties. *J Prosthet Dent*. 2018;119(2):292-8.
90. Herman JL, Wang Y, Lilly EA, Lallier TE, Peters BM, Hamdan S, et al. Synthesis, Antifungal Activity, and Biocompatibility of Novel 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octane (DABCO) Compounds and DABCO-Containing Denture Base Resins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4).
91. Regis RR, Della Vecchia MP, Pizzolitto AC, Compagnoni MA, Souza PP, de Souza RF. Antimicrobial properties and cytotoxicity of an antimicrobial monomer for application in prosthodontics. *J Prosthodont*. 2012;21(4):283-90.
92. Regis RR, Zanini AP, Della Vecchia MP, Silva-Lovato CH, Oliveira Paranhos HF, de Souza RF. Physical properties of an acrylic resin after incorporation of an antimicrobial monomer. *J Prosthodont*. 2011;20(5):372-9.
93. Marra JP, AG.; Rodriguez, LS.; Leite, ARP.; Pero, AC.; Compagnoni, MA. Effect of an acrylic resin combined with an antimicrobial polymer on biofilm formation. *J Appl Oral Sci*. 2012;20(6):643-8.
94. Camilleri J, Arias Moliz T, Bettencourt A, Costa J, Martins F, Rabadjeva D, et al. Standardization of antimicrobial testing of dental devices. *Dent Mater*. 2020;36(3):e59-e73.

7. Anexos

Anexo A

Tabela 1 – Artigos excluídos da revisão sistemática organizados por critério de exclusão.

Critério de exclusão	Artigo: Autor (Data da publicação)
Versão completa indisponível	Yang Y <i>et al.</i> (2015); Haghi HR <i>et al.</i> (2015); Kumar MN <i>et al.</i> (2012); Tao JX <i>et al.</i> (2012); Savabi O <i>et al.</i> (2013); Sujitha K <i>et al.</i> (2018); Maluf CV <i>et al.</i> (2019); Amin F <i>et al.</i> (2014); Suganya S <i>et al.</i> (2014)
Outros tipos de estudo	Varela S <i>et al.</i> (2017) [revisão sistemática]
	Sivakumar I <i>et al.</i> (2014); Raj P & Dentino A (2013); Rickman LJ <i>et al.</i> (2012) [revisões narrativas]
Não relacionados com o tema	Dorocka-Bobkowska B <i>et al.</i> (2017); Hashem M (2015); Matos A <i>et al.</i> (2018); Goiato M <i>et al.</i> (2013); Hayran Y <i>et al.</i> (2018); Lira A <i>et al.</i> (2012); Neppelenbroek K <i>et al.</i> (2015); Tsuji M <i>et al.</i> (2016); O'Donnell <i>et al.</i> (2017); Panariello B <i>et al.</i> (2015); Liu S <i>et al.</i> (2016); Kamochi G <i>et al.</i> (2018); Pero A <i>et al.</i> (2016); Albrecht N <i>et al.</i> (2018); Silva P <i>et al.</i> (2011); Izumi S <i>et al.</i> (2016); Goiato M <i>et al.</i> (2014); Quishida C <i>et al.</i> (2015); Li B <i>et al.</i> (2016); Wu T <i>et al.</i> (2013); Lima J <i>et al.</i> (2016); Bertolini M <i>et al.</i> (2014); Hotta J <i>et al.</i> (2019); Machado A <i>et al.</i> (2011); Silva M <i>et al.</i> (2013); Fatemi F <i>et al.</i> (2019); Zoccolotti J <i>et al.</i> (2018); Sharan S <i>et al.</i> (2012); Campanha N <i>et al.</i> (2012); Zoccolotti J <i>et al.</i> (2019); Ohno T <i>et al.</i> (2019); Kurtulmus-Yilmaz S & Deniz S (2014); Alzayer Y <i>et al.</i> (2020); Urban V <i>et al.</i> (2015); Wiench R <i>et al.</i> (2019); Alcântara C <i>et al.</i> (2012); Menini <i>et al.</i> (2015); Machado A <i>et al.</i> (2012); Zamperini C <i>et al.</i> (2013); Matthes R <i>et al.</i> (2015); Davi L <i>et al.</i> (2012); Nakahara T <i>et al.</i> (2013); Senna P <i>et al.</i> (2013); Vasconcelos L <i>et al.</i> (2013); Brožek R <i>et al.</i> (2011); Salim N <i>et al.</i> (2012); Zamperini C <i>et al.</i> (2010); You W <i>et al.</i> (2011); Srivatstava A <i>et al.</i> (2013); Yu S <i>et al.</i> (2012); Paranhos H <i>et al.</i> (2014); Neves C <i>et al.</i> (2013); Hong G <i>et al.</i> (2012); Mariotto L <i>et al.</i> (2020); Mutluay M <i>et al.</i> (2010); Piskin B, <i>et al.</i> (2014); Pisani M <i>et al.</i> (2012); Felipucci D <i>et al.</i> (2011); Salim N <i>et al.</i> (2012); Chopde N <i>et al.</i> (2012); Sharma S & Hegde V (2014); Kanathila H, <i>et al.</i> (2011); Freire T <i>et al.</i> (2014); Radnai M <i>et al.</i> (2010); Silva M <i>et al.</i> (2016); Procópio A <i>et al.</i> (2018); Masseti P <i>et al.</i> (2018); Kurt A <i>et al.</i> (2018); Basavarajappa S <i>et al.</i> (2016); Fernandes F <i>et al.</i> (2013);

	<p>Yildirim-Bicer A <i>et al.</i> (2014); Goiato M <i>et al.</i> (2013); Karakis D <i>et al.</i> (2016); Paranhos H <i>et al.</i> (2013); Orsi I <i>et al.</i> (2011); Meriç G <i>et al.</i> (2017); Basavarajappa S <i>et al.</i> (2017); Duyck J <i>et al.</i> (2013); Porta S <i>et al.</i> (2015); Acosta E <i>et al.</i> (2015); Li L <i>et al.</i> (2010); Fernandes F <i>et al.</i> (2011); Uludamar A <i>et al.</i> (2011); da Silva P <i>et al.</i> (2011); Orsi I <i>et al.</i> (2011); Carvalho C <i>et al.</i> (2012); Rossato M <i>et al.</i> (2011); Odagiri K <i>et al.</i> (2012); Gusmão J & Pereira R (2013); Antunes D <i>et al.</i> (2015); Polyzois G <i>et al.</i> (2013); Gondim B <i>et al.</i> (2018).</p>
--	---

Anexo B

Tabela 2 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Autor(es)	Ano	Fármaco(s)	Método de adição	Resina Acrílica	Característica(s) estudada(s)	Espécie(s) microbiana(s)
Cartagena <i>et al.</i>	2017	Miconazol	Coating	Vipi Wave	Atividade antifúngica Adesividade Citotoxicidade	<i>C. albicans</i>
Basunbul <i>et al.</i>	2018	Miconazol	Coating	Vipi Wave	Resistência à tração	
Feng <i>et al.</i>	2017	Prata	Coating	New Century, Nissin, Basis-Hi, Meliodent	Módulo de elasticidade Resistência à Flexão Propriedades da superfície	
Kanukawa <i>et al.</i>	2014	Prata	Coating	Acron	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
Shinogaga & Arita	2012	Prata	Coating	Clarex	Atividade antimicrobiana Propriedades da superfície	<i>Staphylococcus aureus</i>
Cierech <i>et al.</i>	2016	Óxido de zinco	Coating	Supercryl Plus	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>
Su <i>et al.</i>	2010	Dióxido de Titânio	Coating	PMMA sheet obtained from Shanghai Dongfanghong Acrylic Factory	Atividade antimicrobiana Propriedades da superfície	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>
Almeida <i>et al.</i>	2018	<i>Equisetum giganteum</i> <i>Punica granatum</i>	Coating	Lucitone 550	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>
Namangkalakul <i>et al.</i>	2020	Quitosano	Coating	Meliodent	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>
Sun <i>et al.</i>	2013	Miconazol Clorexidina	Imersão	Lucitone 199	Atividade antifúngica Libertação	<i>C. albicans</i>
Cao <i>et al.</i>	2010	Miconazol Clorexidina	Imersão	methacrylic acid (MMA) + diurethane dimethacrylate (DUDMA)	Atividade antifúngica Libertação	<i>C. albicans</i>
Gebremedhin <i>et al.</i>	2014	Miconazol	Imersão	heat-cured PMMA obtained from Hung Lung Engineering, Inc.	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i>
Malakhov <i>et al.</i>	2016	Miconazol	Imersão	Lucitone 199 + PNVP [poly(N-vinyl-2- pyrrolidone)]	Atividade antifúngica Libertação	<i>Candida isolates</i>
Dalwai <i>et al.</i>	2016	Clorexidina Fluconazol Óleo de melaleuca	Imersão	Trevalon	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>

Tabela 2 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática. (cont.)

Autor(es)	Ano	Fármaco(s)	Método de adição	Resina Acrílica	Característica(s) estudada(s)	Espécie(s) microbiana(s)
Ellepola <i>et al.</i>	2015	Cloroxidina Fluconazol Nistatina	Imersão	PMMA, Dentsply	Atividade antifúngica	<i>C. dubliniensis</i>
Al-Dwairi <i>et al.</i>	2012	Fluconazol Nistatina	Imersão	PMMA, Meliodent	Atividade antifúngica Dureza Rugosidade Ângulo de contacto	<i>C. albicans</i>
Francisconi <i>et al.</i>	2020	Nistatina	Imersão	Vipi Colorless Wave	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>
Hua <i>et al.</i>	2010	Óleo de melaleuca <i>Peptide Mimetic Compounds</i>	Imersão	Lucitone 199	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>
Zou <i>et al.</i>	2020	Celulose	Imersão	Acron	Atividade antimicrobiana Resistência à flexão Citotoxicidade	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i>
da Silva <i>et al.</i>	2017	<i>Equisetum giganteum</i>	Imersão	Vipi Cnl plus	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>
Koroglu <i>et al.</i>	2016	Prata	Incorporação	PMMA, Meliodent + Acron	Resistência à flexão Módulo de elasticidade	
Li <i>et al.</i>	2016	Prata	Incorporação	Type 1 denture base acrylic resin	Atividade antifúngica Propriedades da superfície	<i>C. albicans</i>
Wady <i>et al.</i>	2012	Prata	Incorporação	Vipi Wave	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>
Nam <i>et al.</i>	2012	Prata	Incorporação	Lucitone 199	Atividade antifúngica Cor	<i>C. albicans</i>
Acosta-Torres <i>et al.</i>	2012	Prata	Incorporação	Nature-Cryl	Atividade antifúngica Resistência à flexão	<i>C. albicans</i>
Monteiro <i>et al.</i>	2012	Prata	Incorporação	Lucitone 550	Atividade antifúngica Libertação	<i>C. albicans</i>
Munikamaiah <i>et al.</i>	2018	Prata	Incorporação	Lucitone 199	Resistência à flexão	
Kurt <i>et al.</i>	2017	Prata	Incorporação	PMMA, Meliodent	Atividade antifúngica Citotoxicidade	<i>C. albicans</i>
Zhang <i>et al.</i>	2017	Prata	Incorporação	PMMA resin	Atividade antifúngica Resistência à flexão Citotoxicidade	<i>C. albicans</i>
Malic <i>et al.</i>	2019	Prata	Incorporação	Pegasus Plus	Atividade antifúngica Libertação Citotoxicidade	<i>C. albicans</i> <i>Streptococcus mutans</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>
de Castro <i>et al.</i>	2016	Prata	Incorporação	Dêncor Lay + Clássico	Atividade antimicrobiana Resistência ao impacto	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Tabela 2 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática. (cont.)

Autor(es)	Ano	Fármaco(s)	Método de adição	Resina Acrílica	Característica(s) estudada(s)	Espécie(s) microbiana(s)
Bacali <i>et al.</i>	2019	Prata	Incorporação	Vertex Dental	Atividade antimicrobiana Resistência à flexão Libertação Citotoxicidade	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus mutans</i>
Ryalat <i>et al.</i>	2011	Clorexidina	Incorporação	Paladur	Atividade antifúngica Libertação	<i>C. albicans</i>
Salim <i>et al.</i>	2013	Clorexidina Fluconazol	Incorporação	Lucite	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>
Al-Haddad <i>et al.</i>	2014	Clorexidina Fluconazol	Incorporação	PMMA resin	Resistência à fratura	
Darwish <i>et al.</i>	2011	Fluconazol	Incorporação	Paladur	Atividade antifúngica Libertação	<i>C. albicans</i>
Kamonkhanthikul <i>et al.</i>	2017	Óxido de zinco	Incorporação	SR Triplex Hot	Atividade antifúngica Resistência à Flexão Cor	<i>C. albicans</i>
Raj <i>et al.</i>	2018	Óxido de zinco	Incorporação	PMMA, Alfa Aesar	Atividade antimicrobiana Resistência à fratura Citotoxicidade	<i>Streptococcal mutans</i> <i>C. albicans</i>
Sawada <i>et al.</i>	2010	Dióxido de titânio	Incorporação	Natural Resin	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>
Nazirkar <i>et al.</i>	2014	Dióxido de titânio	Incorporação	PMMA resin	Resistência à flexão	
Totu <i>et al.</i>	2017	Dióxido de titânio	Incorporação	E-Dent 100	Atividade antifúngica	<i>C. scottii</i>
Gad <i>et al.</i>	2017	Zircônio	Incorporação	Major Base 20	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>
Nezu <i>et al.</i>	2017	Etanol	Incorporação	Procast DSP Clear Shade	Módulo de elasticidade Cor	
Sadeghi <i>et al.</i>	2016	Quitosano	Incorporação	Transbond XT	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. krusei</i>
Gad <i>et al.</i>	2020	Timoquinona	Incorporação	Major base 20	Resistência à flexão Módulo de elasticidade Rugosidade Dureza	
Nawasrah <i>et al.</i>	2016	Henna	Incorporação	Trevalon	Atividade antifúngica	<i>C. albicans</i>
Nawasrah <i>et al.</i>	2018	Henna	Incorporação	Major base 20	Rugosidade Dureza	

Tabela 2 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática. (cont.)

Autor(es)	Ano	Fármaco(s)	Método de adição	Resina Acrílica	Característica(s) estudada(s)	Espécie(s) microbiana(s)
Hiassin <i>et al.</i>	2016	Fluoreto de Sódio	Incorporação	Wintercyl Rapid Repair	Atividade antimicrobiana Libertação	<i>C. albicans</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Streptococcus mutans</i>
Lee <i>et al.</i>	2016	Sílica Mesoporosa	Incorporação	Orthocryl	Atividade antimicrobiana Resistência à flexão Rugosidade Dureza Citotoxicidade	<i>C. albicans</i> <i>Streptococcus oralis</i>
Chen <i>et al.</i>	2017	Dióxido de Zircônio	Incorporação	Batch No. 201103, Shanghai Medical Instruments	Atividade antimicrobiana Resistência à flexão Dureza Citotoxicidade	<i>C. albicans</i> <i>S. mutans</i>
Tsutsumi <i>et al.</i>	2016	Partículas de carga baseadas em Ionômero de Vidro	Incorporação	Urban	Atividade antifúngica Rugosidade	<i>C. albicans</i>
Mirzadeh <i>et al.</i>	2018	Amônia Quaternária	Incorporação	Vertex	Atividade antimicrobiana Resistência à flexão Libertação	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>C. albicans</i>
Herman <i>et al.</i>	2017	DABCO	Incorporação	Ivoclar High Impact	Atividade antifúngica Citotoxicidade	<i>C. albicans</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>
Regis <i>et al.</i>	2012	MUPB	Incorporação	Lucitone 550	Atividade antimicrobiana Citotoxicidade	<i>C. albicans</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. glabrata</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus mutans</i>
Regis <i>et al.</i>	2011	MUPB	Incorporação	Lucitone 550	Dureza Rugosidade Resistência à flexão Cor	
Marra <i>et al.</i>	2012	PTBAEMA	Incorporação	Lucitone 550	Atividade antimicrobiana	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus mutans</i> <i>C. albicans</i>
Paleari <i>et al.</i>	2011	TBAEMA	Incorporação	Lucitone 550	Resistência à flexão	